



Journée Consortium 6 « Santé In Silico »

9 février 2024

Santé et essais *in silico* : quels enjeux juridiques et éthiques ?

Noémie Dubruel, Doctorante en droit de la santé

Institut Maurice Hauriou UT1 Capitole & CERPOP, INSERM UMR 1295 équipe BIOETHICS

Introduction du contexte

Emergence du déploiement du numérique et de l'IA dans le domaine de la santé et de la recherche clinique

- ➔ L'IA et le numérique comme objets de recherche pour le développement d'outils de diagnostic et de soin
- ➔ L'IA et le numérique comme méthode à part entière dans la recherche clinique

➔ L'*in silico* = procédés de modélisation et de simulation informatiques, d'abord développés dans l'industrie

↳ Puis pour le développement des dispositifs médicaux

↳ et, plus récemment, pour le développement pharmaceutique



Introduction du contexte

Diversités des méthodes utilisées



Diversités des terminologies employées

Computational Modeling and Simulation (CM&S)

Model-Informed Drug Development

In silico clinical trials

Mais des besoins techniques qui se recoupent :

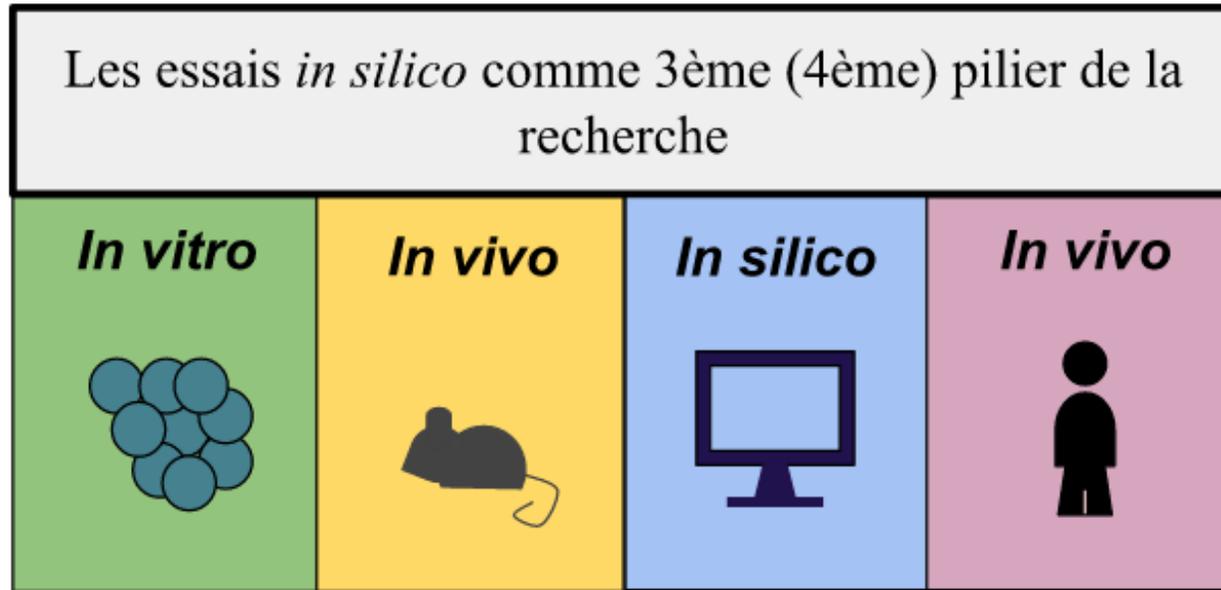
Big Data

Connaissances scientifiques

Numérique & Informatique

Algorithmes d'IA

L'in silico dans les étapes de la R&D



Divers modèles = abstractions de la réalité

Paradigme Learn & confirm

(White paper Novadiscovery, 2021)



CoU
spécifique

Une innovation disruptive = une innovation de rupture

- ➡ Rupture avec les modèles existants pour la R&D pharmaceutique
- ➡ Nouvelle considération du sujet de l'expérimentation
- ➡ Pallier les limites et lacunes actuelles de la recherche

Quels avantages pour l'optimisation de la recherche ?

Ethique animale



Les essais *in silico* sont de plus en plus identifiés comme des outils pertinents pour éviter le recours aux tests sur les animaux (Phases pré-cliniques)

Poursuivre les objectifs européens "Principes des 3R"

- Remplacement
- Réduction
- Raffinement

European Parliament

2019-2024



TEXTS ADOPTED

P9_TA(2021)0387

Plans and actions to accelerate a transition to innovation without the use of animals in research, regulatory testing and education

European Parliament resolution of 16 September 2021 on plans and actions to accelerate the transition to innovation without the use of animals in research, regulatory testing and education (2021/2784(RSP))

Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil

du 18 décembre 2006

concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission

DIRECTIVE 2010/63/UE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

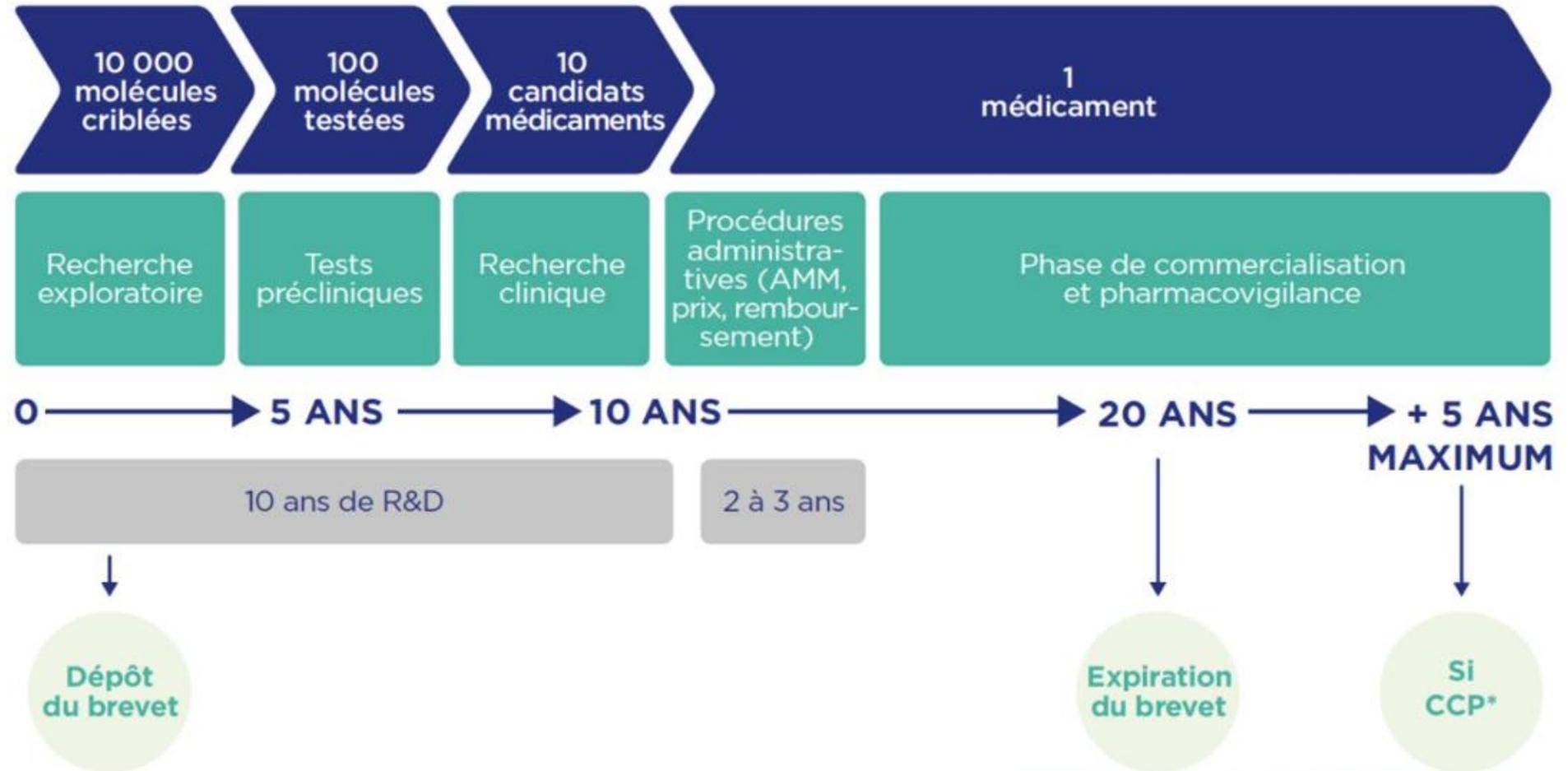
du 22 septembre 2010

relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

Quels avantages pour l'optimisation de la recherche ?

Réduire les coûts et la durée de la R&D



Source : LEEM

*CERTIFICAT COMPLÉMENTAIRE DE PROTECTION
+ 6 mois si on a des données chez l'enfant dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique

Quels avantages pour l'optimisation de la recherche ?

Amélioration l'accès aux
traitements

Aide à la prise de décision

- ➔ Réduire les coûts considérables de la R&D
- ➔ Réduire les risques d'échecs en cours de route

➔ **Répondre à la prérogative de l'UE de garantir un haut niveau de protection de la santé humaine (Art 168 TFUE)**



European medicines
agencies network
strategy to 2025

Innovations essentielles pour améliorer le développement des produits de santé, leur sécurité et optimiser le marché intérieur

Quels avantages pour l'optimisation de la recherche ?

Amélioration de la représentativité et de l'accès aux médicaments

Limites de la représentativité dans les essais

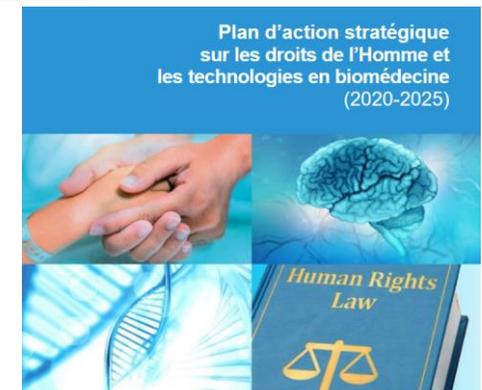


Limites de mise en œuvre des essais

- ➔ Complémenter et accentuer la représentativité des participants aux essais cliniques
- ➔ Pallier le manque de participants, notamment dans le cas des maladies rares et orphelines



- ➔ Renforcer l'équité dans l'accès aux traitements et technologies innovants dans les systèmes de santé
(Plan d'action stratégique 2020-2025 du Conseil de l'Europe)



Adopté par le Comité de Bioéthique (DH-BIO) lors de sa 16ème réunion (19-21 novembre 2019)



Quels avantages pour l'optimisation de la recherche ?

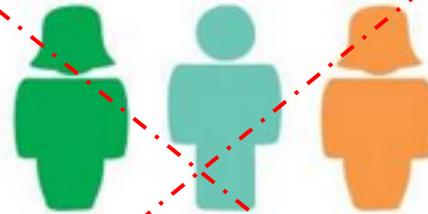
Proposition d'alternatives à l'utilisation du placebo



Ensemble des participants à l'essai



Groupe expérimental



Groupe de contrôle placebo



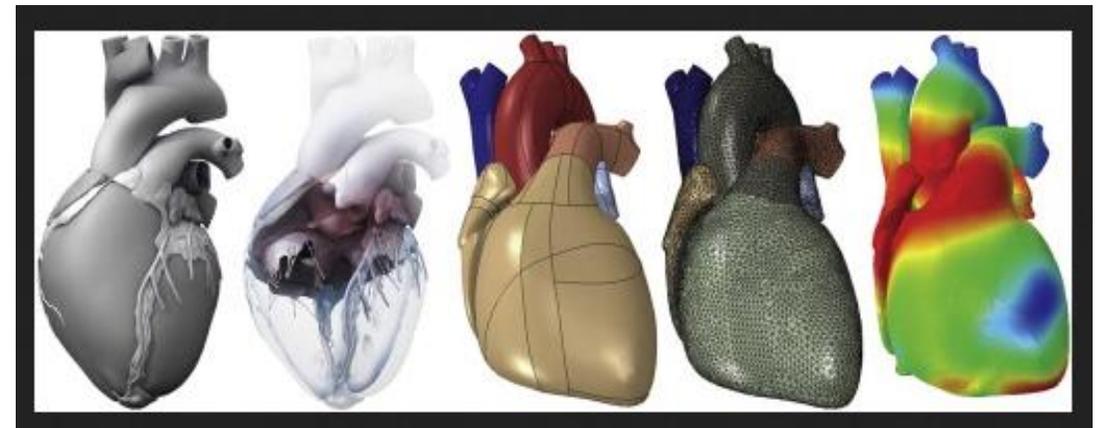
Cohortes virtuelles

Quels avantages pour l'optimisation de la recherche ?

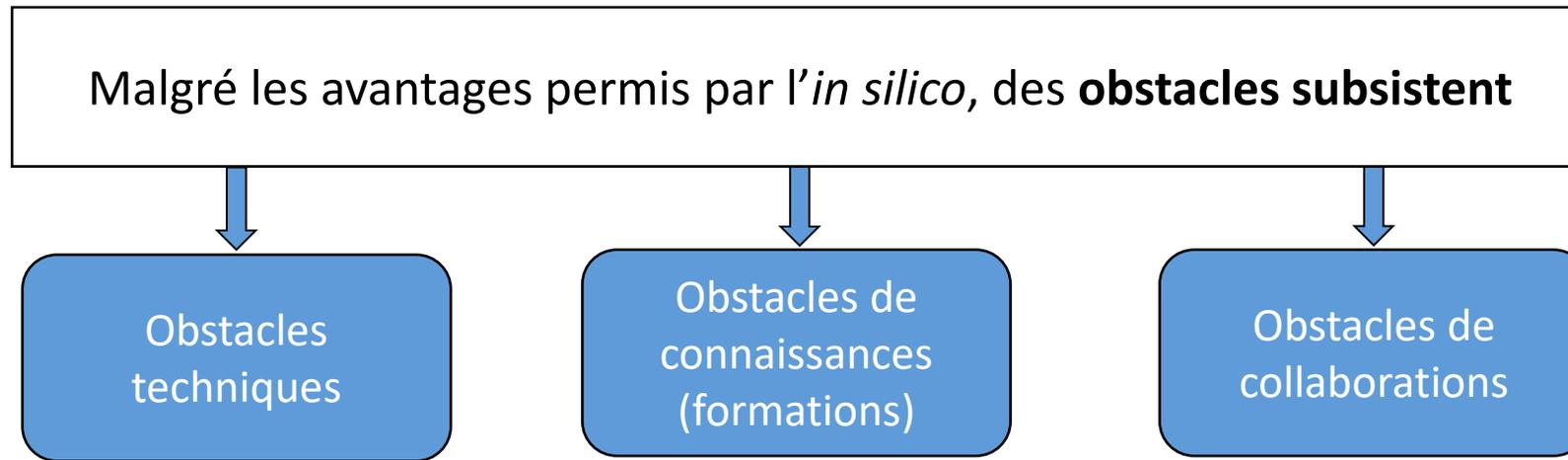
De *in silico* à la création de jumeaux numériques ?

L'hypothèse du jumeau numérique ou *digital twin*

- Personnalisation de la recherche : développer un médicament pour un individu donné
- Médecine *in silico* personnalisée : utilisation du jumeau numérique en santé



Quels enjeux pour le déploiement de l'*in silico* ?



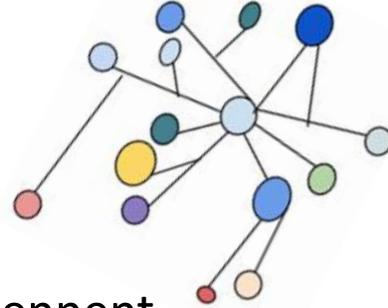
Potentiels risques inhérents à l'utilisation du numérique et de l'IA



Préoccupation pour la validité de la recherche et la protection des personnes

Quels enjeux pour le déploiement de *l'in silico* ?

Enjeux de traitement d'un grand nombre de données



Des données qui proviennent de différentes sources, quid de leur accès et partage ?

- ➔ Harmonisation
 - ➔ Garanties de cybersécurité
 - ➔ Gouvernance
- = **Construire un cadre de confiance**

La donnée personnelle est un attribut de l'individu = une information directement reliée au "privé" de l'individu et à son droit à l'autodétermination informationnelle



Protection des données à caractère personnel



Protection de la vie privée



Un droit essentiel protégé en Europe et en France

Art 8 Charte des droits fondamentaux de l'UE

Art 16 TFUE

LIL

RGPD

Quels enjeux pour le déploiement de l'*in silico* ?

Enjeux du recours à l'IA et aux traitements informatiques

Processus décisionnel complexe



Notion de secret



Limite des possibilités de compréhension = opacité

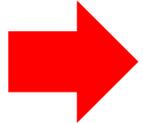
Transparence et explicabilité
données, traitements, modèles, calibrage...



Absence d'encadrement pour l'évaluation et la validité des SIA et des modèles



Mise à mal de la fiabilité et de la confiance



Quid de la fiabilité des prédictions numériques ?

Quid de la reconnaissance et de l'acceptabilité des « preuves numériques / in silico » ?

Quels enjeux pour le déploiement de l'in silico ?

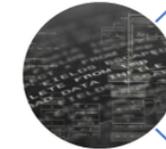
Les risques de biais scientifiques et discriminatoires



Risques d'erreurs, de biais scientifiques ou discriminatoires



De par l'utilisation de données



De par l'utilisation d'algorithmes d'IA (boîte noire)

Le droit interdit la discrimination

Art 14 Convention européenne des droits de l'Homme

Accès équitable aux soins
Amélioration de la sécurité des médicaments

*L.1110-3 CSP
Règlement UE 2014-536*

Garantir un haut niveau des données et des méthodes

→ Enjeux de validité de la méthodes pour assurer la protection des personnes

Evolution de la notion de risque : de l'intégrité physique à l'intégrité informationnelle

Quels enjeux pour le déploiement de l'in silico ?

Les risques pour l'effectivité des droits des personnes

CNCDH **AVIS RELATIF À L'IMPACT DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE SUR LES DROITS FONDAMENTAUX**

7 AVRIL 2022

Le numérique et l'IA peuvent avoir un impact sur le respect des droits fondamentaux

Droits et libertés fondamentales
Vie privée / Autonomie / Dignité humaine

En recherche

Mise à mal du droit à l'information :
limites de l'intelligibilité de l'information et du caractère éclairé du consentement
(L.1122-1 à L.1122-2 du CSP)

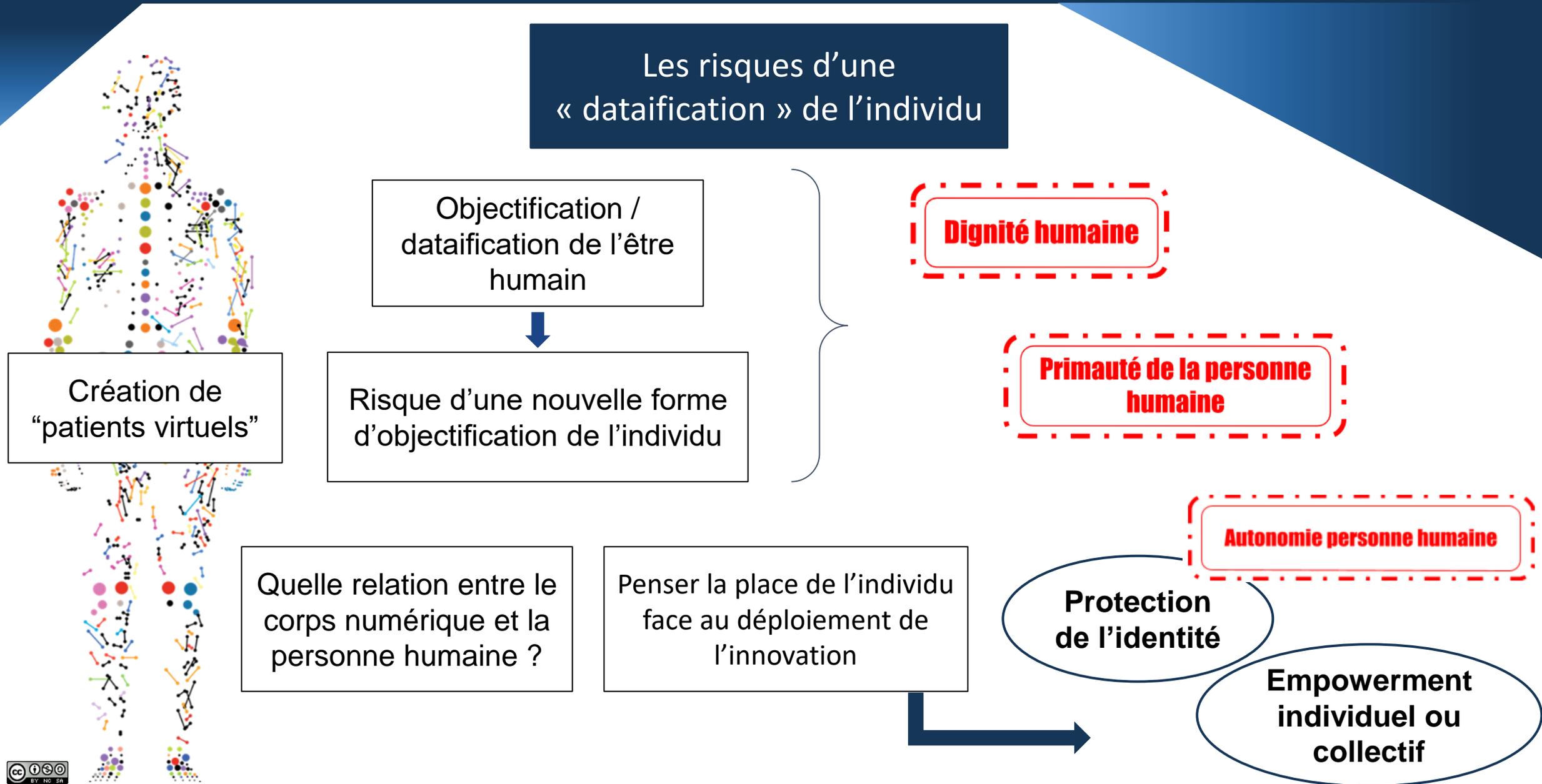
Expression d'un consentement libre et éclairé

« Consentement informationnel » (RGPD)

« Consentement interventionnel » (CSP)

 **EU-STANDARDS 4PM**
standards for in silico models for personalised medicine

Quels enjeux pour le déploiement de l'*in silico* ?



Quel encadrement de l'in silico ?

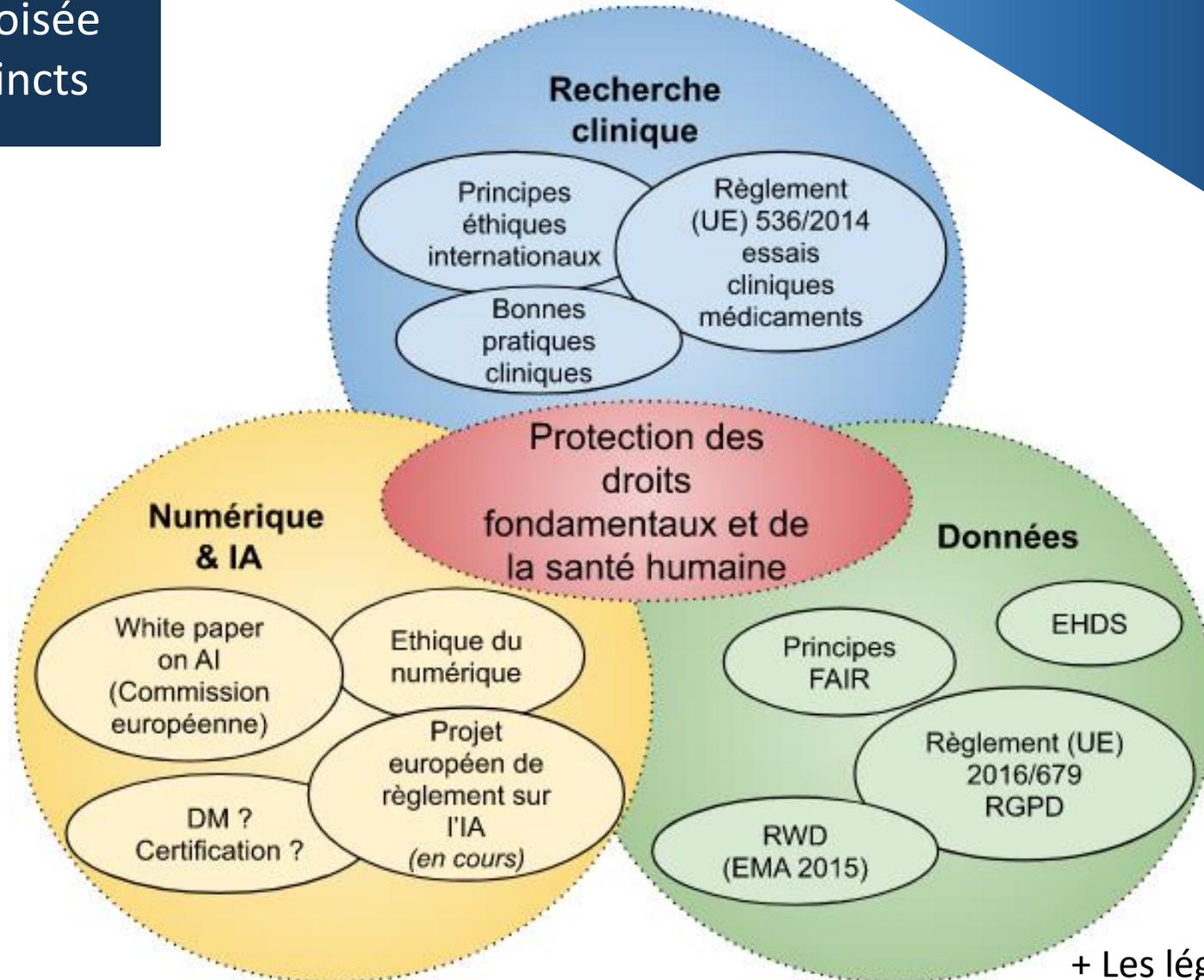
Des méthodes à la croisée
d'encadrements distincts

Tentative d'évolution
des encadrements à la
hauteur des risques

Superposition des cadres

Absence d'articulation

Encadrement flou



+ Les législations nationales

Quel encadrement de l'in silico ?

L'importance de la norme éthique

Principes bioéthiques

Autonomie

Non-malfaisance

Bienfaisance

Justice

Evolution de l'éthique

Éthique du numérique

Éthique de la données

Éthique des algorithmes



DÉLÉGUÉS DES MINISTRES

Recommandations

CM/Rec(2020)1

8 avril 2020

Recommandation CM/Rec(2020)1 du Comité des Ministres aux États membres sur les impacts des systèmes algorithmiques sur les droits de l'homme

(adoptée par le Comité des Ministres le 8 avril 2020, lors de la 1373^e réunion des Délégués des Ministres)

- Plan d'action stratégique 2020-2025 du DH-BIO – 4 thématiques dont:
- Gouvernance des technologies: l'intégration précoce des considérations liées aux droits de l'homme et aux valeurs et objectifs sociaux
 - Équité dans les soins de santé: y compris les technologies innovantes

Livre Blanc de février 2020 sur l'IA

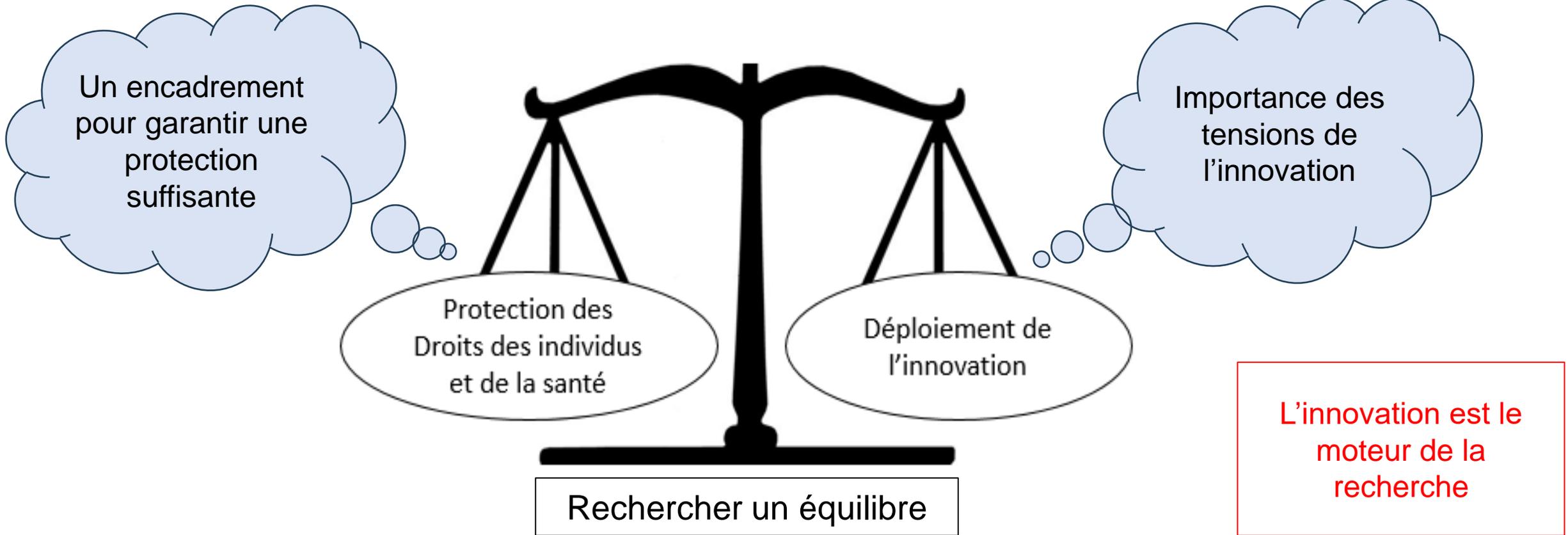
Renforcer le rôle de l'évaluation éthique

--> Renforcer l'éthique procédurale

COMMITTEE OF MINISTERS
COMITÉ DES MINISTRES



Quel encadrement de l'*in silico* ?



Evolution de l'encadrement par rapport aux risques

Quel encadrement de l'*in silico* ?

Bien-fondé de l'utilisation

- ➔ Utilisation acceptable et sûre pour tous
- ➔ Une nouvelle considération de l'effectivité des droits ?

La validité du recours à la méthode

- Acceptabilité de l'incertitude ?
- Peut-être avec une reconsidération de la conception de la santé et de la recherche...
- Quid de la vérification et de l'évaluation des méthodes ?
- Protection des personnes et effectivité des droits

Acceptabilité sociale

- ➔ Accès équitable aux produits de santé
- ➔ Partage équitable des bénéfices du numérique

Besoin de sécurité juridique pour les parties prenantes + principes d'acceptabilités des méthodes

- Quid de l'intérêt d'une nouvelle loi spécifique à l'*in silico* ?



Quel encadrement de l'*in silico* ?

Des tentatives d'encadrement



Les USA considèrent les nouvelles preuves apportées par l'*in silico* pour la R&D

Loi fédérale PDUFA VI (2017) : MIDD priorité scientifique

Model Informed Drug, Discovery and Development (MIDD) Workgroup 3

ASME V&V Standards
(American society of mechanical engineers)

FDA Credibility M&S guidance



Favoriser l'innovation en santé

Horizon Europe 2021-2027

EMA Regulatory Science to 2025

Stratégie pharma + Révision de la législation pharmaceutique européenne (Avril 2023)

EMA Reflexion paper sur l'IA dans le cycle de vie du médicament (consultation publique 31 décembre 2023)

Soutien aux méthodes de modélisation et simulation informatiques

Groupe de travail Modélisation et Simulation (MSWP)

Lignes directrices pour la notification des méthodes de modélisation et de simulation PBPK (2018)

Mise en place d'un processus de qualification Comité des médicaments à usage humain (CHMP)

Critiques

Conclusion

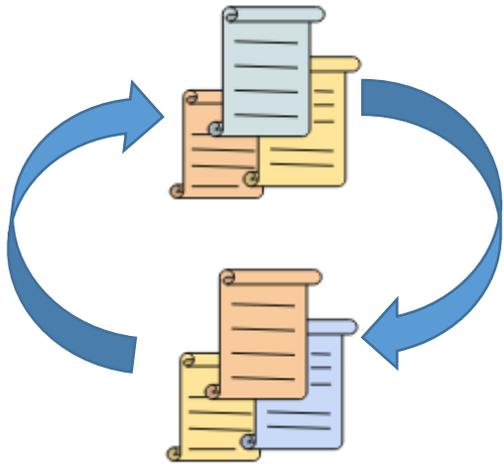
L'internormativité comme outil d'encadrement ?

➔ Prévalence du *soft law* sur le *hard law* ?

➔ L'encadrement de la recherche s'est construit entre protection et innovation

↳ Historiquement, un cadre inter-normatif pour assurer une protection suffisante de l'individu sujet d'expérimentation

↳ Le déploiement de l'innovation technique et scientifique et les intérêts économiques qui en découlent ont participé à l'évolution de ce cadre



Elaboration d'une nouvelle norme

- ❖ Peut prendre différentes formes
- ❖ Issues de différents domaines

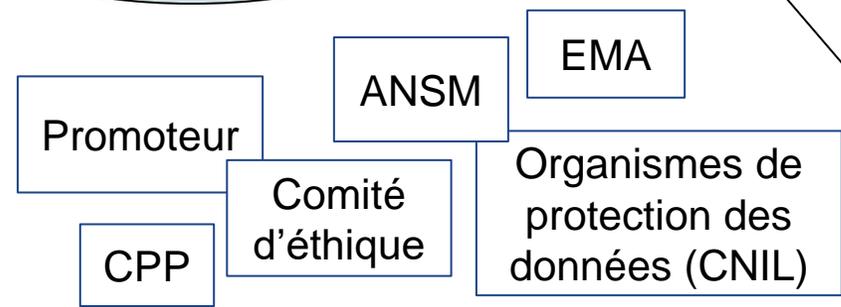
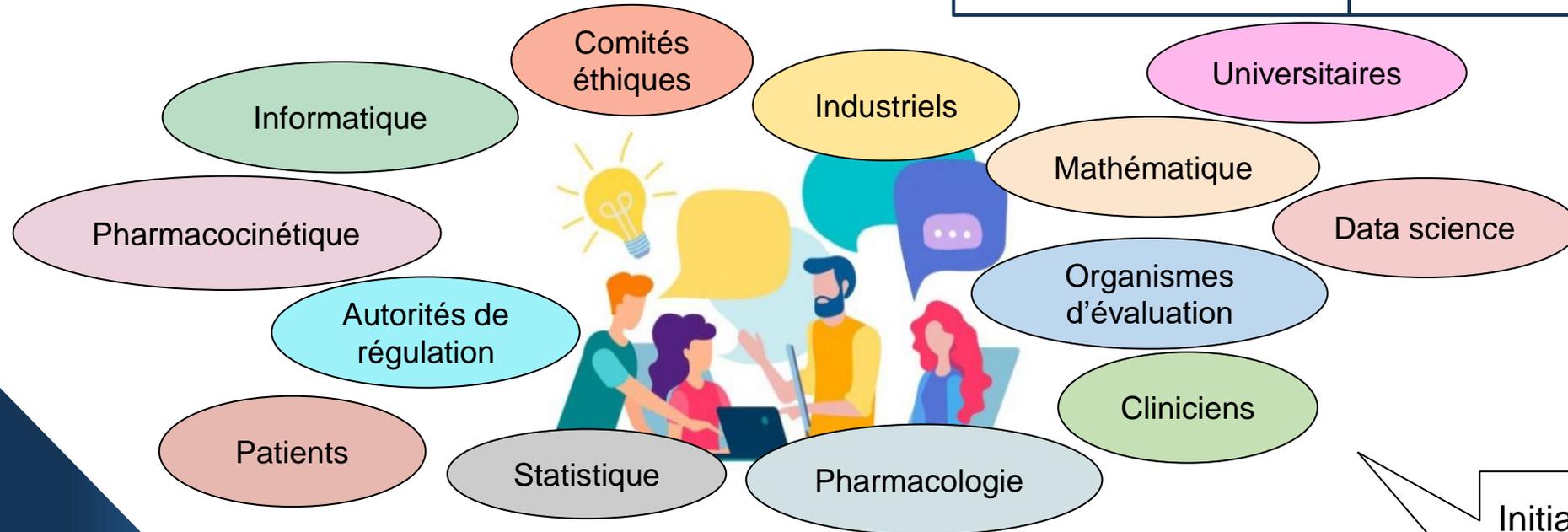
Internormativité sectorielle

Internormativité collective

Conclusion

L'importance de la collaboration à différents niveaux pour élaborer la norme

Élaboration de nouvelles normes : un encadrement émanant des acteurs ?



Initiatives encouragées par le Conseil d'Etat pour élaborer une norme conforme aux exigences de la pratique et évolutive (Journée d'étude 10 février 2023)



Merci pour votre attention !



This diaporama is protected under the Creative Commons license :

<https://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/4.0/>



Citation is:

Noémie Dubruel, Santé et essais *in silico* quels enjeux juridiques et éthiques ?, Présentation orale, Journée du Consortium 6, 9 février 2024, Toulouse

Address:

Noémie Dubruel

Inserm, CERPOP, UMR 1295, Université de Toulouse

Equipe BIOETHICS

37 allées Jules Guesde

F-31073 Toulouse Cedex

noemie.dubruel@inserm.fr